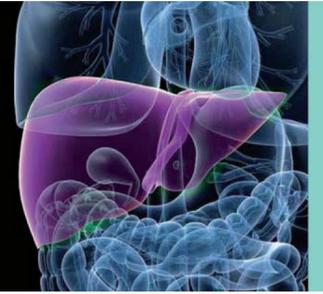


Factores de riesgo de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en poblaciones de Latinoamérica: situación actual y perspectivas

Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira, M.D., Ph.D. *
Helma Pinchemel Cotrim, M.D., Ph.D.[†] y Marco Arrese, M.D. [‡]



Hoy en día, la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la enfermedad hepática más frecuente en todo el mundo, con una tasa de prevalencia global estimada del 24-25 %¹. La carga de la EHGNA ya es de por sí importante, pero debido al continuo incremento de las tasas de adultos con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y a las tendencias al envejecimiento poblacional, es probable que la afectación hepática y la mortalidad asociadas a la EHGNA aumenten en todo el mundo a lo largo de las próximas décadas².

La EHGNA es muy prevalente en todos los continentes, pero se han observado diferencias regionales: los mayores porcentajes se encuentran en América del Sur (31 %) y Oriente Medio (32 %), y la menor prevalencia en África

(14 %)¹. En esta revisión se examinan las evidencias disponibles sobre las posibles peculiaridades regionales y/o raciales de la EHGNA en Latinoamérica.

¿ES LA EHGNA MÁS FRECUENTE O MÁS SEVERA EN LATINOAMÉRICA?

Ante la carencia de datos importantes de la mayoría de los países de esta región, las estimaciones actuales sobre la prevalencia de la EHGNA en Latinoamérica distan de ser perfectas. Los estudios disponibles ofrecen datos de prevalencia de Brasil (35,2 %), Chile (23 %), México (17 %) y Colombia (26,6 %) (ver Younossi *et al.*¹ y sus referencias). Hay que señalar que estos estudios se realizaron hace más

Abreviaturas. DM2: diabetes mellitus tipo 2; EHGNA: enfermedad por hígado graso no alcohólico; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; PNPLA: proteína que contiene el dominio de la fosfolipasa tipo patatina (patatin-like phospholipase domain-containing protein); OMS: Organización Mundial de la Salud.

*Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo, São Paulo, Brasil, [†]Departamento de Medicina, Servicio de Gastrohepatología, Universidad Federal de Bahía, Salvador, Brasil y [‡]Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago (Chile).

Patrocinio y financiación: este artículo ha sido financiado parcialmente por el gobierno de Chile a través del Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT 1150327 to M.A.) y la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (beca CONICYT PIA/Basal PFB12 del Basal Centre for Excellence in Science and Technology to M.A.).

Posibles conflictos de interés: ninguno.

Recibido el 15 de agosto de 2018; aceptado el 8 de septiembre de 2018.

Consulte este artículo en wileyonlinelibrary.com

© 2019 de la American Association for the Study of Liver Diseases

de una década, por lo que es probable que la prevalencia actual de la EHGNA sea ahora mayor. Otras estimaciones indirectas de la EHGNA en Latinoamérica también indican una elevada prevalencia en los países de esta región, aunque el escenario es heterogéneo³.

Datos adicionales procedentes de Estados Unidos sugieren que la población latinoamericana podría verse desproporcionadamente afectada por la enfermedad. En estos estudios, los sujetos hispanos mostraron sistemáticamente la mayor prevalencia de EHGNA^{4,5}. Es importante señalar que los etnónimos «hispano» y «latino» no se utilizan de manera homogénea en la literatura. Aunque ambos términos suelen usarse indistintamente, «hispano» se refiere solo a las personas con origen o ascendencia en un país hispanoparlante, mientras que «latino» se utiliza con más frecuencia para referirse a cualquier persona de origen o ascendencia latinoamericana. Kallwitz *et al.*⁶ mostraron una presencia diferente de la EHGNA en los subgrupos hispanos/latinos, con una mayor afectación entre los individuos de origen centroamericano, sudamericano y mexicano en comparación con los de origen cubano, portorriqueño y dominicano. Otros estudios han confirmado que la EHGNA es más prevalente entre los hispanos, considerando en este grupo principalmente a los mexicanoamericanos (revisión de Lim y Bernstein⁵).

También la severidad de la EHGNA podría ser mayor en las personas de origen latinoamericano, aunque faltan datos primordiales sobre este aspecto. En una reciente revisión sistemática y metaanálisis, Rich *et al.*⁷ observaron que el riesgo de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) era mayor entre los hispanos que vivían en Estados Unidos, pese a que la fibrosis no difería entre los grupos étnicos estudiados. Hasta la fecha, la escasez de datos no permite llegar a conclusiones firmes sobre la severidad de la EHGNA en personas de origen latinoamericano.

FACTORES RESPONSABLES DE LA MAYOR PREVALENCIA DE LA EHGNA EN LATINOAMÉRICA

Es probable que la mayor prevalencia de la EHGNA en la población latinoamericana esté relacionada tanto con factores genéticos como ambientales, entre ellos la dieta, el ejercicio y el consumo de alcohol. Hay otros factores que también podrían entrar en juego, como la prevalencia del síndrome metabólico y la DM2, así como el acceso a la asistencia sanitaria.

Entre los factores genéticos, se han identificado varios genes asociados a la EHGNA. El polimorfismo genético más estudiado es la variante genética no sinónima de la proteína 3 que contiene el dominio de la fosfolipasa tipo

patatina, PNPLA 3 (*rs738409 c.444 C>G p.I148M*), que ha demostrado estar fuertemente relacionada con la susceptibilidad de los pacientes con EHGNA a presentar esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis⁸. Curiosamente, esta variante genética es dos veces más frecuente en los hispanos que en los afroamericanos (40 % frente a 19 %). Algunos datos de Latinoamérica muestran una elevada prevalencia de *p.I148M* en la población general y una prevalencia incluso mayor en los individuos con ascendencia nativa americana. Un estudio preliminar realizado en Chile reportó una frecuencia alélica del alelo G de alto riesgo en el 59 % de la población general⁹, mientras que Pontoriero *et al.*¹⁰, en un estudio realizado en Argentina con 258 varones voluntarios sanos no emparentados, identificaron el genotipo GG de PNPLA3 *rs738409* en el 63,7 % de las personas con ascendencia materna y paterna nativa americana. Es importante considerar que la mezcla de nativos americanos, europeos y africanos es variable en toda Latinoamérica, lo que hace que la composición genética de cada país sea notablemente heterogénea¹¹. Por ejemplo, en la población brasileña se ha observado una mayor contribución de la ascendencia genética africana, mientras que en Bolivia, Perú, México, Ecuador, Chile y Colombia predomina la contribución de la ascendencia nativa americana. Datos procedentes de biopsias de México¹² y Brasil¹³ han confirmado clínicamente la asociación de la variante *PNPLA3 rs738409* con la EHGNA.

Respecto a otros factores de riesgo de EHGNA, los datos de estudios realizados en EE. UU. indican que los hispanos tienen un índice de masa corporal más alto que otros grupos étnicos y que los componentes del síndrome metabólico (es decir, obesidad, prediabetes/DM2, hipertensión arterial, obesidad visceral y dislipidemia) son sorprendentemente más elevados en este grupo étnico que en la población caucásica y afroamericana⁵. Se ha señalado que la obesidad central podría ser un factor causal, ya que los hispanos que viven en los Estados Unidos presentan un alto contenido de grasa intraperitoneal y hepática en comparación con los caucásicos y los afroamericanos⁴.

La evaluación de la prevalencia de obesidad en Latinoamérica permite estimar que los casos de EHGNA seguirán aumentando en los próximos años. En el informe de 2016 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia de sobrepeso/obesidad en los adultos latinoamericanos fue del 62,8 % en los hombres y del 59,8 % en las mujeres, y las regiones de Latinoamérica y el Caribe mostraron el mayor índice de masa corporal media en los menores de 19 años (ver <https://www.who.int>). Además, como en otras partes del mundo, el aumento de la prevalencia de la DM2 también podría contribuir a una mayor prevalencia de la EHGNA en algunos países de

Latinoamérica. Por ejemplo, México y Brasil se encuentran actualmente entre los 10 países con más adultos afectados por la DM2¹⁴.

La inactividad física también es muy prevalente en esas regiones. Según la OMS, los países de Latinoamérica y el Caribe son los primeros del mundo en inactividad, con una tasa de prevalencia de actividad física insuficiente, del 32 %¹⁵. Un reciente informe sobre la actividad física de 64.034 adolescentes de la región mostró que solo el 15 % eran activos físicamente¹⁶.

Por último, dado que el microbioma intestinal juega un importante papel en la fisiopatología de la EHGNA/EHNA, sería interesante estudiar patrones específicos de cada región que pudieran contribuir a una mayor prevalencia o a un diferente grado de severidad de la EHGNA. En cualquier caso, los datos actuales de Latinoamérica son escasos^{17,18} e insuficientes para llegar a una conclusión.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Latinoamérica es una región formada por países con un origen genético heterogéneo y marcadas diferencias en las condiciones socioeconómicas, estilo de vida, dieta y tradiciones culturales. Aunque los datos disponibles son escasos, es probable que algunas poblaciones (especialmente las que presentan una elevada proporción de ascendencia nativa americana) tengan una predisposición genética al desarrollo de EHGNA y que, con el tiempo, presenten enfermedad más severa. Además, los factores de riesgo de EHGNA (como la obesidad, la DM2 y la inactividad física) son alarmantemente prevalentes en la región y, como ocurre en otras partes del mundo, en un futuro próximo contribuirán cada vez más a la carga sanitaria relacionada con el hígado. Latinoamérica se enfrenta al reto de instituir políticas públicas (es decir, programas educacionales, normativas, impuestos y subsidios) que aborden adecuadamente los factores de riesgo de la EHGNA, promuevan estilos de vida saludables y reduzcan el consumo de alimentos perjudiciales para la salud.

CORRESPONDENCIA

Marco Arrese, M.D., Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Diagonal Paraguay #362, 8330077, Santiago, Chile. Correo electrónico: marrese@med.puc.cl

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global perspectives on non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. In press.

- 2) Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018;67:123-133.
- 3) Lopez-Velazquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodriguez G, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol* 2014;13:166-178.
- 4) Saab S, Manne V, Nieto J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Latinos. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:5-12; quiz e9-e10.
- 5) Lim HW, Bernstein DE. Risk factors for the development of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis, including genetics. *Clin Liver Dis* 2018;22:39-57.
- 6) Kallwitz ER, Daviglius ML, Allison MA, et al. Prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic/Latino individuals differs by heritage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:569-576.
- 7) Rich NE, Oji S, Mufti AR, et al. Racial and ethnic disparities in nonalcoholic fatty liver disease prevalence, severity, and outcomes in the united states: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:198-210.e192.
- 8) Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011;53:1883-1894.
- 9) Arrese M, Arab JP, Riquelme A, et al. High prevalence of PNPLA3 rs738409 (I148M) polymorphism in Chilean Latino population and its association to nonalcoholic fatty liver disease risk and histological disease severity. *Hepatology* 2015;62:1285A.
- 10) Pontoriero AC, Trinks J, Hulaniuk ML, et al. Influence of ethnicity on the distribution of genetic polymorphisms associated with risk of chronic liver disease in South American populations. *BMC Genet* 2015;16:93.
- 11) Adhikari K, Chacon-Duque JC, Mendoza-Revilla J, et al. The genetic diversity of the Americas. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2017;18:277-296.
- 12) Chinchilla-Lopez P, Ramirez-Perez O, Cruz-Ramon V, et al. More evidence for the genetic susceptibility of Mexican population to nonalcoholic fatty liver disease through PNPLA3. *Ann Hepatol* 2018;17:250-255.
- 13) Mazo DF, Malta FM, Stefano JT, et al. PNPLA3 but not TM6SF2 polymorphisms were associated with higher degrees of steatosis and liver fibrosis among Brazilian NAFLD patients. *Hepatology* 2017;66:1159A.
- 14) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016;387:1513-1530.
- 15) Guthold R, Stevens GA, Riley LM, et al. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health* 2018;6:e1077-e1086.
- 16) Aguilar-Farias N, Martino-Fuentealba P, Carcamo-Oyarzun J, et al. A regional vision of physical activity, sedentary behaviour and physical education in adolescents from Latin America and the Caribbean: results from 26 countries. *Int J Epidemiol* 2018;47:976-986.

- 17) Duarte SMB, Stefano JT, Miele L, et al. Gut microbiome composition in lean patients with NASH is associated with liver damage independent of caloric intake: a prospective pilot study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28:369-384.
- 18) Magne F, O’Ryan ML, Vidal R, et al. The human gut microbiome of Latin America populations: a landscape to be discovered. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29:528-537.